

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.63.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Prof. dr hab. med. Tatiana Mularek-Kubzdela

Dr hab. med. Grzegorz Kopeć, prof. UJ

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 200 mcg, 140 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932833;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 200 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932758;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 400 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932765;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 600 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932772;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 800 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932789;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 1000 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932796;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 1200 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932802;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 1400 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932819;  
Uptravi, seleksypag, tabletki powlekane, 1600 mcg, 60 tabl. powlekanych, kod EAN: 7640111932826,  
w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie (Tatiana Mularek-Kubzdela) małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Honoraria za prowadzenie wykładów, fee konferencyjne: Jansen, AOP Orphan, MSD, Bayer

Indywidualne doradztwo w zakresie HTA firmom przygotowującym raporty

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

30.1.2020 Tatiana Mularek-Kubzdel

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

30.01.2020



Oświadczam, że w stosunku do mnie (Grzegorz Kopeć) małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu :

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

~~zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), tj.:~~

~~–pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~

~~–pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~–pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą~~

~~w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~–posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą~~

~~w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

~~–prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z~~

refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

*Honoraria za prowadzenie wykładów, fee konferencyjne: Jansen, AOP Orphan, MSD, Bayer  
Indywidualne doradztwo w zakresie HTA firmom przygotowującym raporty*

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

30.01.2020

*Gregorz Kasper*

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

30.01.2020

*Gregorz Kasper*

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>W związku z publikacją analizy weryfikacyjnej <i>Agencji oceny technologii medycznych i taryfikacji do zlecenia 278/2019</i> dotyczącej refundacji leku Uptravi (selexypag) w ramach programu lekowego: <i>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)</i> jako reprezentanci Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego uprzejmie prosimy o przyjęcie poniższych uwag.</p> <p>Przedstawiony do analizy program lekowy dotyczy pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP), które jest chorobą rzadką. Potwierdzają to niedawno opublikowane polskie dane epidemiologiczne wg których rozpowszechnienie TNP w populacji dorosłych wynosi 30,8 na milion a zapadalność 5,2 na milion na rok<sup>1</sup>. Oznacza to, że problem ten dotyczy bardzo wąskiej populacji liczącej w naszym kraju 970 pacjentów w wieku średnio 46.8 ± 22.3 lat<sup>1</sup>. Połowa pacjentów (48%) mimo stosowanego leczenia swoistego pozostaje nadal w klasie czynnościowej III lub IV<sup>1</sup>. Większość pacjentów nie osiąga też innych celów terapeutycznych co oznacza że ich roczne ryzyko zgonu wynosi &gt;5% (średnio 11% pacjentów umiera w ciągu roku)<sup>1</sup>.</p> <p>Jednym z czynników wpływających na mały odsetek pacjentów osiągających status niskiego ryzyka jest rzadkie stosowanie terapii trójlekowej złożonej z inhibitora fosfodiesterazy typu 5, antagonisty receptora endoteliny oraz analogu prostacykliny/agonisty receptorów dla prostacykliny (4,6%)<sup>1</sup>. Sytuacja ta wynikała uprzednio (przed 1 listopada 2018) z braku refundacji terapii trójlekowej. Uległa ona częściowo poprawie po zmianach programu lekowego w 2018 roku jednak nadal odsetek pacjentów leczonych trzema lekami swoistymi jest niewielki (12% na dzień 31.08.2019 za prezentacją <i>Kopeć G. Epidemiologia nadciśnienia płucnego w Polsce. Ogólnopolska Baza Danych Nadciśnienia Płucnego BNP-PL, Tętnicze nadciśnienie płucne, Katowice 2019</i>). Może to wynikać m.in. z trudności technicznych we wprowadzeniu refundowanej aktualnie terapii trójlekowej. Obecnie leki z grupy prostacykliny są podawane w postaci ciągłego wlewu podskórnego (treprostynil) lub ciągłego wlewu dożylnego (epoprostenol, treprostynil). Forma wziewna wymaga z kolei podawania 9 razy dziennie co przez pacjentów pracujących jest trudne do zaakceptowania. Wprowadzenie terapii trójlekowej w formie tabletek (sildenafil + bosentan/macitentan + selexipag) z uwagi na łatwą drogę podawania może przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów z TNP co wykazano w badaniu rejestracyjnym selexypagu<sup>2</sup>.</p> <p>Terapia trójlekowa jest obecnie standardem leczenia pacjentów, u których mimo zastosowania dwóch leków nie osiągnięto kryteriów małego ryzyka zgonu. Zostało to przedstawione w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2015 roku<sup>3</sup> oraz potwierdzone w materiałach z Światowego Symposium Nadciśnienia Płucnego, które odbyło się w 2018</p>

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

roku w Nicei<sup>4</sup>.

Chcielibyśmy także zwrócić uwagę na nieuzasadnioną z punktu widzenia medycznego a uwarunkowaną najpewniej aspektami finansowymi konieczność zamiany macytentanu na bosentan u pacjentów którzy dotychczas byli leczeni macytentanem i sildenafilem w ramach terapii dwulekowej. Konstrukcja programu lekowego zakłada, że u pacjenta w klasie czynnościowej III, przy braku osiągnięcia statusu niskiego ryzyka zgonu można włączyć terapię dwulekową za pomocą sildenafilu i macytentanu. Zgodnie z zapisem proponowanego programu leczenia TNP możliwe jest dodanie seleksypagu jeśli u chorego nadal nie osiągnięto statusu niskiego ryzyka ale pod warunkiem zamiany macytentanu na bosentan.

Tego typu postępowanie czyli zamiana antagonisty receptora endoteliny nowszej generacji (macytentan) na antagonistę receptora endoteliny starszej generacji (bosentan) w celu dołączenia seleksypagu (czy innej prostacykliny) nie zostało ocenione pod względem bezpieczeństwa. Nie ma też danych że tego typu postępowanie jest dla pacjenta korzystne. Jednocześnie pragniemy podkreślić że zamiana bosentan na macytentan obserwacyjnych skutkowałą poprawą kliniczną chorych<sup>4-7</sup>.

W związku z powyższym proponujemy modyfikację zapisu programu jak poniżej:

5. Terapia skojarzona seleksypag z sildenafilem i bosentanem (lub macytentanem)

5.1. Kryteria włączenia

1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej

2) III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia

Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.

Seleksypag powinien być stosowany w schemacie „seleksypag + sildenafil + bosentan”.

Możliwe jest zastosowanie seleksypagu w schemacie „seleksypag + sildenafil + macytentan” w przypadku gdy podczas leczenia bosentanem wystąpiło istotne uszkodzenie wątroby (wartość AsPAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu, w przypadku gdy leczenie w schemacie „seleksypag + sildenafil + bosentan” było nieskuteczne **lub w przypadku gdy dołączenie macytentanu do sildenafilu w ramach terapii drugiego rzutu wiązało się z poprawą kliniczną pacjenta ale nadal nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne.**

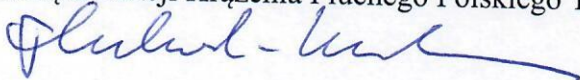
Jednocześnie pragniemy podkreślić, że opisana zmiana nie wpłynie na liczbę pacjentów poddawanych leczeniu terapią trójlekową z zastosowaniem seleksypagu a pozwoli uniknąć nieudokumentowanego w literaturze i potencjalnie szkodliwego manewru zamiany macytentanu na bosentan.

Liczmy na zrozumienie,

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Tatiana Mularek-Kubzdela

Przewodnicząca Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



Dr hab. Grzegorz Kopeć, prof. UJ

Ustępujący Przewodniczący Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Gregorz Kopeć

Piśmiennictwo:

1. Kopeć G, Kurzyna M, Mroczek E, et al. Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *J Clin Med.* 2020;9(1):E173. Published 2020 Jan 8. doi:10.3390/jcm9010173
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889. Published 2019 Jan 24. doi:10.1183/13993003.01889-2018
4. Safdar Z, Thakur A, Frost A. Tolerability of Switch to Macitentan from Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *South Med J.* 2017;110(3):223–228. doi:10.14423/SMJ.0000000000000607
5. Aypar E, Alehan D, Karagöz T, Aykan HH, Ertugrul İ. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young.* 2018;28(4):542–547. doi:10.1017/S1047951117002542
6. Tynan T, Hird K, Hannon T, Gabbay E. Pulmonary arterial hypertension outcomes upon endothelin-1 receptor antagonist switch to macitentan. *J Int Med Res.* 2019;47(5):2177–2186. doi:10.1177/0300060519840130
7. Cadenas-Menéndez S, Álvarez Vega P, Oterino Manzananas A, et al. Evolution of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Starting Macitentan After the Discontinuation of Other Endothelin-Receptor Antagonists: Results of a Retrospective Study [published online ahead of print, 2019 Dec 27]. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;10.1007/s40256-019-00392-y. doi:10.1007/s40256-019-00392-y

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.